

Paweł Bogdański<sup>1</sup>, Danuta Pupek-Musialik<sup>1</sup>, Monika Szulińska<sup>1</sup>,  
Maciej Cymerys<sup>1</sup>, Wiesław Bryl<sup>1</sup>, Anna Jabłeczka<sup>2</sup>, Jan Łącki<sup>3</sup>

PRACA ORYGINALNA

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>3</sup>Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Poznaniu

# Czy otyłość nasila proces zapalny u chorych z nadciśnieniem tętniczym?

## Does Obesity Aggravate Inflammation in Patients with Hypertension?

### Summary

**Background** Mechanical stress observed in hypertension leads to endothelial damage and inflammation response. Recently, it has been observed that adipose tissue produces some cytokines — TNF- $\alpha$ , IL-6. The aim of the study was to evaluate selected inflammatory markers in patients with obesity and hypertension and estimation of their relation to selected anthropometric and biochemical parameters.

**Material and methods** 32 patients with hypertension — group I, 34 patients with obesity and hypertension — group II, 16 healthy volunteers as a control were studied. We estimated dependent fat content (%FAT) by bioimpedance. Serum concentration of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukins (IL-4, 6, 10), C-reactive protein (CRP), insulin were measured. Insulin resistance ratio (IRI/G) was calculated as a insulin:glucose.

**Results** Higher concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-10, CRP, insulin, IRI/G ratio as compared to a control were found in both groups. In group II higher TNF- $\alpha$ , IL-10,

insulin and IRI/G and tendency to higher IL-4, IL-6, CRP as compared to group I were observed. In group II correlations between ln (TNF- $\alpha$ ) and %FAT and IRI/G ratio were found. %FAT and TNF- $\alpha$  emerged as independent predictors of IRI/G ratio.

**Conclusions** 1. Hypertension is associated with increased level of inflammatory markers. 2. Obesity can aggravate inflammation in patients with hypertension. 3. Aggravated inflammation in obese patients should be considered as a potential proatherogenic mechanism in this group. 4. Increased plasma TNF- $\alpha$ , its positive correlation with IRI/G indicated that TNF- $\alpha$  should be considered as a potential player in the state of insulin resistance. 5. Both TNF- $\alpha$  and %FAT emerged as independent predictors of insulin resistance.

**key words:** hypertension, obesity, inflammation, insulin resistance, atherosclerosis

*Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 4, pages 263–269.*

### Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób — występuje u ponad 20% populacji. W badaniach Pol-MONICA odsetek osób

z nadciśnieniem w grupie wiekowej 35–64 lat wynosił 45,6% u mężczyzn oraz 36,1% u kobiet [1]. Pomimo postępu w diagnostyce i farmakoterapii kontrola populacyjna choroby wciąż pozostawia wiele do życzenia.

Prowadzone od 1948 roku prospektywne badania na populacji miasta Framingham dowiodły, że niezależnie od wieku chorego nadciśnienie jest czynnikiem ryzyka, zwłaszcza udarów mózgu i zawałów serca [2]. Wyniki badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają istnienie związku między występowaniem miażdżycy i nadciśnienia tętniczego. Aktualnie uważa się, że miażdżycą jest skutkiem długo-

Adres do korespondencji: lek. med. Paweł Bogdański  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych AM  
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań  
tel.: (061) 843–64–67, faks: (061) 847–85–29  
e-mail: [pbogd@polbox.com](mailto:pbogd@polbox.com)



Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

trwalej, narastającej w czasie odpowiedzi obronnej na czynniki działające destrukcyjnie na ścianę naczyń. Odpowiedź ta ma charakter przewlekłego fibroproliferacyjnego procesu zapalnego, w którym główną rolę odgrywają makrofagi [3]. Długotrwale podwyższenie ciśnienia tętniczego wiąże się z mechanicznym uszkodzeniem śródbłonna, co prowadzi do wtórnej aktywacji procesu zapalnego nasilającego aterosclerogenezę [4].

Otyłość jest jednym z najważniejszych czynników rozwoju nadciśnienia tętniczego [5]. Pierwsze doniesienia o częstszym występowaniu nadciśnienia tętniczego w grupie osób z otyłością opublikowano w latach 20. XX wieku [6, 7]. W badaniu *Framingham* nadciśnienie tętnicze wiązało się z nadwagą lub otyłością u 70% mężczyzn i 61% kobiet [2]. Według badania NHANES II (*National Hospital Ambulatory Medical Care Survey*) ryzyko pojawienia się nadciśnienia tętniczego jest 3-krotnie większe u osób otyłych niż u osób bez otyłości, a w populacji osób otyłych w wieku 20–45 lat zwiększa się ono 6-krotnie [8].

Otyłość jest zjawiskiem, którego częstość stale wzrasta w nowoczesnym społeczeństwie. Obecnie mówi się już o epidemii otyłości, która swym zasięgiem obejmuje nie tylko Stany Zjednoczone [9] i wysoko uprzemysłowane kraje Europy Zachodniej, ale również kraje rozwijające się. Otyłość to także problem znacznej części naszego społeczeństwa. Prawie 70% dorosłej populacji Polski to osoby z nadwagą lub otyłe [10]. W badaniu Pol-MONICA u ponad 68% mężczyzn i 72% kobiet stwierdzono nadwagę lub otyłość. Ze względu na zwiększone ryzyko występowania poważnych powikłań medycznych związanych z otyłością pod koniec XX wieku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała otyłość za jednostkę chorobową [11].

Coraz częściej tkankę tłuszczową, zwłaszcza wisceralną, traktuje się jako aktywną metabolicznie tkankę endokrynną. Opisano wiele substancji, które w zależności od stężenia oddziałują auto- lub parakrynnie, a część z nich — poprzez wydzielanie do krążenia ustrojowego — również endokrynnie. W ostatnim czasie stwierdzono, iż tkanka tłuszczowa może stanowić również ważne źródło molekuł, których produkcję przez wiele lat przypisywano wyłącznie komórkom immunokompetentnym.

Tkanka tłuszczowa, głównie wisceralna, jest miejscem stałej ekspresji i sekrecji czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor*) [12–14]. Uważa się, że wzrost produkcji TNF- $\alpha$  w otyłości stanowi początkowe ogniwo procesu, którego zadaniem — m.in. poprzez zwiększenie procesu lipolizy, spadek aktywności lipazy lipoproteinowej i rozwój insulinooporności — jest ograniczenie przyrostu masy ciała [12].

Interleukina 6 (IL-6) to kolejna cytokina, w przypadku której stwierdzono zwiększoną ekspresję w podskórnej tkance tłuszczowej oraz podwyższone stężenie w surowicy krwi. Opisano jej dodatnią korelację ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), wskaźnikiem talia:biodra (WHR, *waist to hip ratio*), stężeniem glukozy i insuliny [15]. Obserwowano związek polimorfizmu genu dla IL-6 z insulinoopornością oraz zaburzeniami lipidowymi. Wpływy metaboliczne IL-6 są słabiej poznane niż w przypadku TNF- $\alpha$ .

Istnieją doniesienia wskazujące, iż otyłość wpływa również na stężenie białek ostrej fazy. Związki te to heterogenna grupa białek osocza, których wspólną cechą jest aktywny udział w przywracaniu homeostatycznej równowagi organizmu, zaburzonej przez szeroko pojęty uraz [16]. Szczególnie interesujący jest wpływ zwiększonej masy ciała na stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), którego rolę jako wskaźnika zagrożenia chorobami o podłożu miażdżycowym oceniano w ostatnich latach w wielu badaniach prospektywnych [17].

Celem pracy była ocena wybranych wykładników procesu zapalnego: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, IL-10 oraz CRP w grupie otyłych i nieotyłych osób z nadciśnieniem, ocena wpływu nadciśnienia tętniczego na aktywność procesu zapalnego oraz poszukiwanie korelacji między nasileniem procesu zapalnego a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

## Materiał i metody

Badanie przeprowadzono na 66 pacjentach Kliniki Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych Akademii Medycznej w Poznaniu. Grupę I stanowiło 32 chorych (16 kobiet i 16 mężczyzn) z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (wiek  $46,2 \pm 14$  lat, skurczowe ciśnienie tętnicze [SBP, *systolic blood pressure*]  $167,1 \pm 20,4$  mm Hg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze [DBP, *diastolic blood pressure*]  $98,1 \pm 8,4$  mm Hg, BMI  $25,7 \pm 3,1$  kg/m<sup>2</sup>). Grupę II stanowiło 34 pacjentów (18 kobiet i 16 mężczyzn) z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i otyłością (wiek  $47,3 \pm 13$  lat, SBP  $163,1 \pm 19,9$  mm Hg, DBP  $97,2 \pm 9,7$  mm Hg, BMI  $38,6 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>). Grupę kontrolną stanowiło 16 zdrowych ochotników (7 kobiet i 9 mężczyzn) porównywalnych z osobami badanymi pod względem płci i wieku.

We wszystkich grupach przeprowadzono badanie kliniczne, w tym wykonano podstawowe pomiary antropometryczne, na podstawie których wyznaczono wartości BMI oraz WHR. Procentową zawartość

tkanki tłuszczowej w organizmie (%FAT) zmierzono metodą bioimpedancji elektrycznej za pomocą aparatu Bodystat 1500 firmy Bodystat. Na podstawie średniej z 3 przygodnych pomiarów ciśnienia wykonanych według kryteriów *International Society of Hypertension* (ISH) obliczono średnie SBP i DBP. W analizowanych grupach wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego i otyłości. Na podstawie pełnego badania klinicznego i badań laboratoryjnych starano się również wykluczyć potencjalne ostre i przewlekłe stany zapalne, takie jak: astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, stany zapalne jelit, dróg żółciowych, dróg moczowych, problemy stomatologiczne, laryngologiczne i ginekologiczne, które mogłyby istotnie wpływać na wartość badanych parametrów.

U pacjentów wykonano następujące badania:

1. Pomiar stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy na czczo metodą radioimmunometryczną (Biosource Europe S.A.).
2. Pomiar stężenia interleukin w surowicy metodą immunoenzymatyczną (R&D System Europe Ltd.).
3. Pomiar stężenia insuliny metodą radioimmunometryczną (Świerk, Polska).
4. Obliczono insulinooporność jako iloraz stężenia insuliny i stężenia glukozy na czczo (IRI/G).
5. Ocenę ilościową CRP — metodą immunoelektroforezy rakietkowej według Laurella.
6. Pomiar stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego (TCH), frakcji HDL i LDL, triglicerydów — przy użyciu testów komercyjnych.

7. Obliczenia statystyczne wykonywano, stosując program *Statistica* firmy Stat-Soft Inc. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowano za pomocą testu Sharpio i Wilka. Obliczone wyniki podano w postaci średniej  $\pm$  odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*). Ze względu na nieliniowy rozkład wartości TNF- $\alpha$  otrzymane dane zlogarytmowano ( $\log_{10}$  TNF- $\alpha$ ). Badane wielkości w poszczególnych grupach porównywano za pomocą testu t-Studenta, zaś do oceny zależności między badanymi zmiennymi użyto współczynnika korelacji liniowej Pearsona oraz analizy regresji wieloczynnikowej. Wyniki każdego testu statystycznego uznawano za znamienne, gdy wartości  $p < 0,05$ .

## Wyniki

1. Chorych z nadciśnieniem tętniczym, zarówno z otyłością jak i bez niej, cechowały znamienne wyższe stężenia TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-10, CRP w stosunku do osób z grupy kontrolnej.

W grupie otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono znamienne wyższe wartości stężenia TNF- $\alpha$  i IL-10 niż w grupie pacjentów z nadciśnieniem bez otyłości. Obserwowano również tendencję (bez istotności statystycznej) do wyższych stężeń IL-4, IL-6, CRP (tab. I).

2. Stwierdzono znamienne wyższe stężenia insuliny i wskaźnika IRI/G, cholesterolu całkowitego,

**Tabela I.** Stężenia TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-10, CRP, wartości ciśnienia tętniczego oraz wybrane wskaźniki antropometryczne w grupie I, II oraz w grupie kontrolnej

**Table I.** Concentration of TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-10, CRP, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure and selected anthropometric parameters in group I, II and control

	Grupa I (nadciśnienie) n = 32	Grupa II (nadciśnienie i otyłość) n = 34	Grupa kontrolna n = 16
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,7 $\pm$ 3,1	38,6 $\pm$ 6,1*	24,2 $\pm$ 1,9
WHR	0,80 $\pm$ 0,09	0,92 $\pm$ 0,06*	0,79 $\pm$ 0,05
%FAT	24,2 $\pm$ 4,9	40,2 $\pm$ 7,3*	22,9 $\pm$ 4,3
SBP [mm Hg]	167,1 $\pm$ 20,4	163,1 $\pm$ 19,9	118,1 $\pm$ 77,5*
DBP [mm Hg]	98,1 $\pm$ 8,4	97,2 $\pm$ 9,7	79 $\pm$ 3,2*
TNF- $\alpha$ [pg/ml]	33,5 $\pm$ 10,3	64,3 $\pm$ 33,8*	17,4 $\pm$ 4,7*
IL-4 [pg/ml]	1,9 $\pm$ 2,6	2,3 $\pm$ 3,2	1,3 $\pm$ 1,3*
IL-6 [pg/ml]	3,6 $\pm$ 1,49	4,34 $\pm$ 2,72	1,75 $\pm$ 2,47*
IL-10 [pg/ml]	3,06 $\pm$ 2,21	3,59 $\pm$ 2,96*	1,87 $\pm$ 1,39*
CRP [mg/l]	1,92 $\pm$ 2,65	3,43 $\pm$ 4,33	0,89 $\pm$ 0,7*

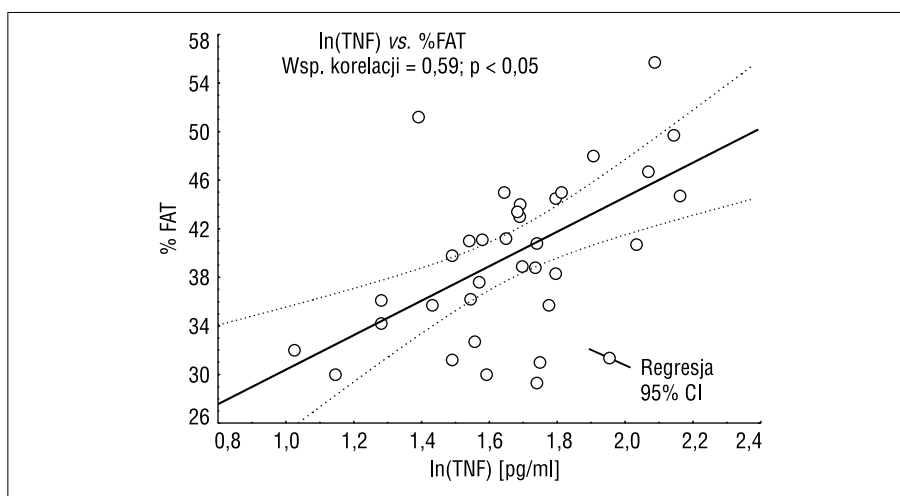
\* $p < 0,05$  vs. grupa I; BMI, wskaźnik masy ciała; WHR, wskaźnik talia:biodra; SBP, ciśnienie skurczowe; DBP, ciśnienie rozkurczowe; %FAT, procentowa zawartość tłuszczu; TNF- $\alpha$ , czynnik martwicy nowotworu; IL, interleukina; CRP, białko C-reaktywne

**Tabela II.** Stężenia insuliny, wartości IRI/G, stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i LDL, triglicerydów, wartości ciśnienia tętniczego oraz wybrane wskaźniki antropometryczne w grupie I, II oraz w grupie kontrolnej

**Table II.** Concentration of insulin, IRI/G ratio, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglycerides, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure and selected antropometric parameters in group I, II and control

	Grupa I (nadciśnienie) n = 32	Grupa II (nadciśnienie i otyłość) n = 34	Grupa kontrolna n = 16
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,7 ± 3,1	38,6 ± 6,1*	24,2 ± 1,9
WHR	0,80 ± 0,09	0,92 ± 0,06*	0,79 ± 0,05
SBP [mm Hg]	167,1 ± 20,4	163,1 ± 19,9	118,1 ± 77,5*
DBP [mm Hg]	98,1 ± 8,4	97,2 ± 9,7	79 ± 3,2*
%FAT	24,2 ± 4,9	40,2 ± 7,3*	22,9 ± 4,3
Cholesterol całkow. [mmol/l]	5,6 ± 1,1	5,6 ± 1,2	4,0 ± 0,7*
Cholesterol LDL [mmol/l]	3,2 ± 0,8	3,5 ± 1,9	2,2 ± 0,6*
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Triglicerydy [mmol/l]	2,2 ± 1,6	2,2 ± 1,0	0,8 ± 0,3*
Insulina [j.m.]	17,7 ± 5,2	35,0 ± 9,6*	8,6 ± 1,6*
IRI/G	0,20 ± 0,066	0,37 ± 0,11*	0,11 ± 0,02*

\*p < 0,05 vs. grupa I; BMI, wskaźnik masy ciała; WHR, wskaźnik talia:biodra; SBP, ciśnienie skurczowe; DBP, ciśnienie rozkurczowe; %FAT, procentowa zawartość tłuszczu; IRI/G, wskaźnik insulinooporności



**Rycina 1.** Zależność między stężeniem TNF a %FAT ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ )

**Figure 1.** Relationship between TNF concentration and %FAT ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ )

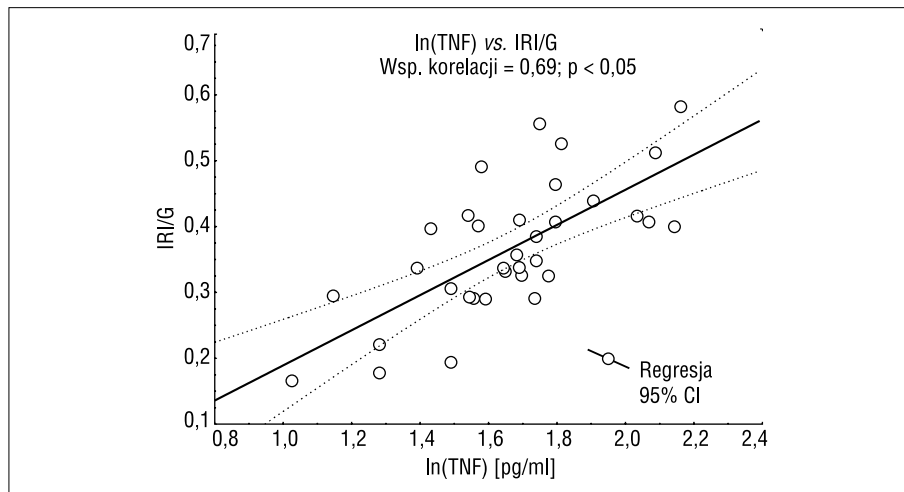
frakcji LDL i triglicerydów w obu badanych grupach w stosunku do grupy kontrolnej.

Chorych z nadciśnieniem i otyłością cechowały znamienne wyższe stężenia insuliny i wartości wskaźnika IRI/G w stosunku do chorych z nadciśnieniem bez otyłości (tab. II).

3. Analizując wpływ typu otyłości w grupie osób z otyłością i nadciśnieniem, stwierdzono tendencję

(bez istotności statystycznej) do wyższych wartości TNF- $\alpha$  oraz wskaźnika IRI/G w grupie osób z otyłością brzuszną w porównaniu z grupą chorych z otyłością gynoidalną.

4. W grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością wykazano dodatnią korelację między  $\ln(\text{TNF-}\alpha)$  a %FAT ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ),  $\ln(\text{TNF-}\alpha)$  a IRI/G ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 1 i 2).



**Rycina 2.** Zależność między stężeniem TNF a wskaźnikiem IRI/G ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ )  
**Figure 2.** Relationship between TNF concentration and IRI/G ratio ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ )

W modelu regresji wieloczynnikowej zarówno %FAT ( $BETA = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), jak i  $\ln(TNF-\alpha)$  ( $BETA = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ) okazały się niezależnymi predyktorami wartości wskaźnika IRI/G ( $R^2 = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

## Dyskusja

W wielu badaniach klinicznych udowodniono istnienie związku przyczynowo-skutkowego między nadciśnieniem tętniczym a otyłością. Kannel i wsp. dowiedli, że otyłość jest jednym z najważniejszych czynników rozwoju nadciśnienia tętniczego [5]. W grupie osób z otyłością wzrasta także ryzyko występowania innych chorób przewlekłych, m.in. miażdżycy. W ostatnich latach coraz większe znaczenie w patogenezie miażdżycy oraz nadciśnienia tętniczego przypisuje się także procesom immunologicznym i zapalnym. Współczesną koncepcję mechanizmu immunologiczno-zapalnego będącego podstawą rozwoju miażdżycy zaproponowali Ross i Glomset w 1973 roku [18]. Hipoteza ta — nosząca nazwę „odpowiedzi na uszkodzenie” — zakłada, że powstanie blaszki miażdżycowej jest zapoczątkowane reakcją zapalną i uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego. Potwierdzeniem tezy o zapalnym charakterze miażdżycy są wyniki badań epidemiologicznych, wykazujące u chorych z ryzykiem miażdżycy podwyższone stężenia wskaźników zapalenia, takich jak: fibrynogen, białko C-reaktywne, amyloid osoczowy oraz cytokiny [19].

Autorzy pracy w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzili nasilenie procesu zapalnego, wyrażające się zwiększeniem stężenia  $TNF-\alpha$ , IL-4,

IL-6, IL-10, CRP. Rozwojowi nadciśnienia tętniczego towarzyszy proces zapalny. Można wyrazić przekonanie, że wyzwolenie reakcji ostrej fazy w przebiegu nadciśnienia tętniczego może być następstwem „ciśnieniowego” urazu śródbłonna naczyniowego. W następstwie dochodzi do powstania procesu zapalnego w ścianie naczynia, wyrażającego się aktywacją reakcji ostrej fazy.

W niniejszej pracy podjęto próbę oceny, czy współistniejąca z nadciśnieniem tętniczym otyłość może nasilać proces zapalny.

Przeprowadzona analiza badanych grup wykazała, że pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością charakteryzowały znamienne wyższe stężenia  $TNF-\alpha$ , IL-10 oraz tendencja do wyższych stężeń IL-4, IL-6, CRP niż chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym bez otyłości.

Niewątpliwie znaczącym źródłem cytokin i interleukin są komórki układu immunologicznego, będące integralnym elementem procesu miażdżycowego, toczącego się w ścianie naczynia, oraz podlegające dysfunkcji komórki śródbłonna [3]. U osób z otyłością dodatkowym miejscem ich produkcji jest tkanka tłuszczowa, do niedawna traktowana wyłącznie jako magazyn energetyczny. Zwiększona ekspresja  $TNF-\alpha$  w tkance tłuszczowej stwierdzona przez Hotamisligil i wsp. [13], zwiększona ekspresja IL-6 obserwowana przez Kerna i wsp. [15] oraz obserwowane przez autorów wyższe stężenia tych cytokin w surowicy, a także dodatnia korelacja między  $TNF-\alpha$  a %FAT pozwalają stwierdzić, iż adipocyty są istotnym miejscem syntezy tych cytokin.

Badania nad wskaźnikami zapalenia wskazują na ich silną zależność z masą ciała, wskaźnikami opor-

ności na insulinę i innymi wskaźnikami zaburzeń metabolicznych [20, 21].

Szczególnie ciekawa wydaje się koncepcja udziału TNF- $\alpha$  w procesie wywoływania insulinooporności. Dowodów na istotną rolę TNF- $\alpha$  w jej rozwoju dostarczyły badania przeprowadzone na zwierzętach z celowaną mutacją „unieważniającą” genu dla TNF- $\alpha$  lub jego receptorów. Myszy z dietetycznym modelem otyłości i bez ekspresji genu TNF- $\alpha$  nie wykazywały charakterystycznego, w przypadku karmienia dietą bogatotłuszczową, pogorszenia tolerancji glukozy oraz wrażliwości na insulinę [22]. U ludzi związek TNF- $\alpha$  z insulinoopornością jest ciągle kontrowersyjny. Najczęściej postulowane drogi oddziaływania TNF- $\alpha$  w indukcji insulinooporności u osób z otyłością to zmniejszenie dokomórkowego transportu glukozy [23] oraz zaburzenie transdukcji sygnału powstałego po połączeniu insuliny ze swoim receptorem [24, 25].

Insulinooporność towarzysząca otyłości jest wielomiejscowa i na ogół średnio nasiloną lub ciężką [26]. Także u znacznej części pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się insulinooporność [27]. Autorzy wykazali, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i otyłością charakteryzują się znacząco wyższymi wartościami wskaźnika IRI/G niż w grupie kontrolnej.

Ponadto w tej grupie chorych stwierdzili dodatnią korelację między stężeniem TNF- $\alpha$  w surowicy a wskaźnikiem IRI/G. W badaniu Van der Pola i wsp. podanie TNF- $\alpha$  prowadziło do rozwoju insulinooporności [28]. W późniejszych badaniach potwierdzano, iż u otyłych osób z insulinoopornością zwiększona ekspresja TNF- $\alpha$  w tkance tłuszczowej [13] i mięśniach [14] korelowała ze stopniem insulinooporności. Dandona i wsp. [29] obserwowali również, że w toku leczenia dietetycznego wraz ze spadkiem masy ciała znacząco obniżała się ekspresja TNF- $\alpha$  w tkance tłuszczowej i równocześnie poprawiała się insulinowrażliwość.

Zrozumienie mechanizmów prowadzących do nasilenia procesu zapalnego w przebiegu nadciśnienia tętniczego i otyłości oraz wyjaśnienie rzeczywistych powiązań między wskaźnikami zapalenia a ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia stanowić będzie, być może, podstawę opracowania skutecznej metody postępowania w prewencji i leczeniu chorób o podłożu miażdżycowym. W świetle współczesnych badań miażdżycą jest chorobą o charakterze zapalnym i tylko u 50% chorych można przyjąć, że jej przyczyną jest hipercholesterolemia [3].

## Wnioski

1. Nadciśnienie tętnicze jest związane ze zwiększoną aktywacją procesu zapalnego.
2. Współistniejąca z nadciśnieniem otyłość może nasilać proces zapalny.
3. Wzrost aktywności procesu zapalnego u chorych z otyłością należy rozpatrywać jako jeden z potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy w tej grupie chorych.
4. Wyższe stężenia TNF- $\alpha$  w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym i otyłością oraz dodatnia korelacja ze wskaźnikiem IRI/G mogą stanowić o potencjalnym udziale tej cytokiny w procesie wywoływania insulinooporności.
5. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością TNF- $\alpha$  i %FAT okazały się niezależnymi predyktorami insulinooporności.

## Streszczenie

**Wstęp** Nadciśnienie sprzyja uszkodzeniu śródbłonna, a w konsekwencji — wtórnej aktywacji procesu zapalnego. Wykazano, że tkanka tłuszczowa jest miejscem produkcji czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ) i interleukiny 6 (IL-6). Celem pracy była ocena wybranych wskaźników procesu zapalnego w grupie otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym oraz poszukiwanie zależności między nasileniem procesu zapalnego a wybranymi parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi.

**Materiał i metody** Do badania włączono 32 chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (grupa I) oraz 34 chorych z nadciśnieniem i otyłością (grupa II). Grupę kontrolną stanowiło 16 zdrowych ochotników. Określono zawartość procentową tkanki tłuszczowej metodą bioimpedancji. Oznaczono stężenia: TNF- $\alpha$ , interleukin (IL-4, 6, 10), białka C-reaktywnego (CRP), insuliny. Wskaźnik insulinooporności (IRI/G) obliczono jako iloraz stężenia insuliny i stężenia glukozy.

**Wyniki** Chorzy z obu badanych grup cechowali się wyższymi stężeniami TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-10, CRP, insuliny i wyższymi wartościami wskaźnika IRI/G niż osoby z grupy kontrolnej. W grupie II w porównaniu z grupą I stwierdzono wyższe stężenia TNF- $\alpha$ , IL-10, insuliny i większe wartości wskaźnika IRI/G oraz tendencję do wyższych stężeń IL-4, IL-6, CRP. W grupie II wykazano dodatnią korelację mię-

dzy  $\ln(\text{TNF-}\alpha)$  a %FAT i IRI/G. W modelu regresji wieloczynnikowej stężenia  $\text{TNF-}\alpha$  i %FAT okazały się niezależnymi predyktorami wskaźnika IRI/G.

**Wnioski** 1. Nadciśnienie tętnicze jest związane ze zwiększoną aktywacją procesu zapalnego. 2. Współistniejąca z nadciśnieniem otyłość może nasilać proces zapalny. 3. Wzrost aktywności procesu zapalnego u chorych z otyłością należy rozpatrywać jako jeden z mechanizmów proaterogennych w tej grupie chorych. 4. Wyższe stężenia  $\text{TNF-}\alpha$  w grupie otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz dodatnia korelacja ze wskaźnikiem IRI/G mogą stanowić o potencjalnym udziale tej cytokiny w procesie wywoływania insulinoporności. 5. W grupie tej  $\text{TNF-}\alpha$  i %FAT okazały się niezależnymi predyktorami insulinoporności.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, otyłość, zapalenie, insulinoporność, miażdżycza

*Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 4, strony 263–269.*

## Piśmiennictwo

- Rywik S., Broda G., Piotrowski W. Epidemiologia chorób układu krążenia. Program Pol-MONICA Warszawa. Kardiologia Polska 1996; 44 (supl. II): 7–35.
- Stokes J., Kannel W., Wolf P., Cupples L., D'Agostino R. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular diseases among men and women from 35 to 64 years of follow-up in the Framingham Study. Circulation 1987; 75 (supl. V): 65–73.
- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 1999; 2: 115–126.
- Chae C., Lee R., Rifai N., Ridker P. Blood Pressure and Inflammation in Apparently Healthy Men. Hypertension 2001; 38: 399.
- Kannel W., Brand M., Skinner J., Dewber T., Mc Nemora P. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study. Ann. Int. Med. 1967; 67: 48–59.
- Larimore J. A study of blood pressure in relation to type of bodily habitus. Arch. Intern. Med. 1923; 31: 567–572.
- Faber A. Readings of blood pressure of 1000 healthy individuals age 20–25 years. An antropometric study. Scand. Arch. Physiol. 1924; 45: 189–203.
- Van Itallie T. The problem of obesity: health implications of overweight and obesity in the United States. Ann. Intern. Med. 1995; 103: 983–988.
- Pi-Sunyer F., Lafferrere B., Aronne L., Bray G. Obesity—a modern-day epidemic. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 3–5.
- Rywik S., Wągrowaska H., Piotrowski W. Epidemia otyłości jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Pol. Tyg. Lek. 1995; 50 (supl. I): 63–67.
- Report of a WHO Consultation on Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Division of noncommunicable Diseases. World Health Organization. Geneva 3–5 June 1997. WHO/NUT/NCD 1998.
- Kern P., Saghizadeh M., Ong J., Bosch R., Deem R., Sim-solo R. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation of obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. J. Clin. Invest. 1996; 97: 1111–1116.
- Hotamisligil G., Arner P., Caro J., Atkinson R., Spiegelman B. Increased adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. J. Clin. Invest. 1995; 95: 2409–2415.
- Saghizadeh M., Ong J., Garvey W., Henry R., Kern P. The expression of  $\text{TNF-}\alpha$  by human muscle. Relationship to insulin resistance. J. Clin. Invest. 1996; 97: 1111–1116.
- Kern P., Ranganathan S., Li C., Wood I., Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am. J. Physiol. 2001; 280: 745–751.
- Koj A. Biologiczne funkcje białek ostrej fazy. Diagn. Lab. 1987; 23: 191–208.
- Mendall M.A. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factor: a population based cross sectional study. BMJ 1996; 312: 1061–1065.
- Ross R., Glomset J. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. Science 1973; 180: 1332.
- Toss H., Lindahl B., Siegbahn A., Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation 1997; 96: 4204.
- Festa A., D'Agostino R., Haward G., Mykannen L., Tracy R., Haffner S. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 1: 42–47.
- Yudkin J., Kumari M., Humphries S., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis 2000; 2: 209–214.
- Uysal K., Wiesbrock S., Marino M., Hotamisligil G. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking  $\text{TNF-}\alpha$  function. Nature 1997; 389: 610–614.
- Stephens J.M., Pekala P.H. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- $\alpha$ . J. Biol. Chem. 1991; 266: 21839–21845.
- Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M.F., Spiegelman B.M. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in  $\text{TNF-}\alpha$  and obesity-induced insulin resistance. Science 1996; 271: 665–668.
- Hotamisligil G., Murray D., Choy L., Spiegelman B. Tumor necrosis factor-inhibits signaling from the insulin receptor. Proc. Natl. Acad. USA 1994; 91: 4854–4858.
- Bonadonna R.C., DeFronzo R.A. Glucose metabolism in obesity and type II diabetes. J.B. Lippincott, 1992: 474–501.
- Ferrannini E. Insulin resistance in essential hypertension. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 350–357.
- Van der Poll T., Romijn A., Endert E., Borin J.J.J., Bulter H.R., Sauerwein H.P. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. Am. J. Physiol. 1991; 261: 247–265.
- Dandona P., Weinstock R., Thusu K., Abdelrahman E., Ijada A., Wadden T. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in sera of obese patients: fall with weight loss. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 2907–2910.